

⑩ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 平2-289599

⑬ Int. Cl. 5
 C 07 K 7/26
 A 61 K 37/43

識別記号 庁内整理番号
 ZNA 8318-4H
 AAM
 ABL

⑭ 公開 平成2年(1990)11月29日
 ※
 審査請求 未請求 請求項の数 25 (全8頁)

⑮ 発明の名称 オクタペプチド
 ⑯ 特願 平2-65511
 ⑰ 出願 平2(1990)3月15日
 ⑱ 优先権主張 ⑲ 1989年3月15日 ⑳ 米国(US) ⑳ 323777
 ㉑ 発明者 チャールズ・アール・エック
 ㉒ 発明者 シルヴィアンヌ・モロ
 ㉓ 出願人 バイオメジヤー・インコーポレーテッド
 ㉔ 代理人 弁理士 湯浅 勝三 外4名
 最終頁に続く

明細書の序書(内容に変更なし)

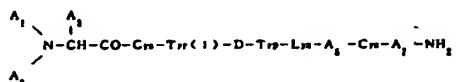
明細書

1. (発明の名称)

オクタペプチド

2. (特許請求の範囲)

1. 式:

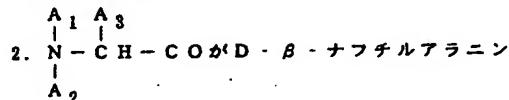


(式中、各 A_1 と A_2 は独立的に H, C_{1-12} アルキル、 C_{7-10} フェニルアルキル、 R_1CO (R_1 は C_{1-20} アルキル、 C_{3-20} アルケニル、 C_{3-20} アルキニル、フェニル、ナフチル、または C_{7-10} フェニルアルキルである)、または R_2OCO (R_2 は C_{1-10} アルキルまたは C_{7-10} フェニルアルキルである)である、但し A_1 または A_2 の一方が R_1CO または R_2OCO である場合には、他方は H でなければならない; A_3 は CH_2-A_6 (A_6 はペンタブロフェニル、ナフチル、ピリジル、フェニル、または o-, m- もしくは

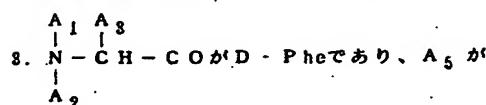
p- 置換フェニル (置換基はハロゲン、 NH_2 、 NO_2 、 OH または $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルである) である; (I) はチロシンがフェニル環の 3 または 5 炭素位置においてヨウ素化されていることを示す:

A_5 は Thr , Ser , Phe , Val , α -アミノ酸または Ile である、但し A_3 がフェニル、 A_1 が H、 A_2 が H である場合には、 A_5 は Val であることはできない; A_7 は Thr , Trp または β - Nal である)

で示されるオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。



である請求項 1 記載のオクタペプチド。



特開平2-289599 (2)

α -アミノ酷酸である請求項1記載のオクタペプチド。

4. A_8 がナフチルである請求項1記載のオクタペプチド。

5. R_1 が C_6H_5 または C_2H_5 である請求項1記載のオクタペプチド。

6. A_6 がペンタフルオロフェニルである請求項1記載のオクタペプチド。

7. 式:

$D-\beta-Nal-Cys-Tyr(1)-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2$

で示される請求項1記載のオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。

8. 式:

$D-\beta-Nal-Cys-Tyr(1)-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2$

で示される請求項1記載のオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。

9. 式:

$D-\beta-Nal-Cys-Tyr(1)-D-Trp-Lys-\alpha-Amino Acyl-Cys-Thr-NH_2$

で示される請求項1記載のオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。

14. 式:

$D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr(1)-D-Trp-Lys-\alpha-Amino Acyl-Cys-Thr-NH_2$

で示される請求項1記載のオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。

15. 式:

$D-\beta-Nal-Cys-Tyr(1)-D-Trp-Lys-\alpha-Amino Acyl-Cys-Thr-NH_2$

で示される請求項1記載のオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。

16. アミノ酸位置3にチロシン残基を有し、前記チロシン残基がその3または5の炭素位置にヨウ素原子を含む、ソマトスタチンの生物学的活性を有するオクタペプチド。

17. 請求項1または16に記載の化合物の治療有効量を薬剤学的に受容されるキャリヤー物質と共に

$D-Phe-Cys-Tyr(1)-D-Trp-Lys-\alpha-Amino Acyl-Cys-Thr-NH_2$

で示される請求項1記載のオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。

10. 式:

$D-N-Ac-D-\beta-Nal-Cys-Tyr(1)-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH_2$

で示される請求項1記載のオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。

11. 式:

$D-\beta-Nal-Cys-Tyr(1)-D-Trp-Lys-Val-Cys-\beta-Nal-NH_2$

で示される請求項1記載のオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。

12. 式:

$D-Phe-Cys-Tyr(1)-D-Trp-Lys-Val-Cys-\beta-Nal-NH_2$

で示される請求項1記載のオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩。

13. 式:

含む、成長ホルモン、インシュリン及びグルカゴンの放出ならびに肺外分泌を抑制しうる治療組成物。

18. 成長ホルモン、インシュリン及びグルカゴンの放出または肺外分泌を軽減する必要のある哺乳動物の治療方法において、

前記哺乳動物に請求項1または16記載の化合物の治療有効量を投与することを含む方法。

19. 前記組成物が前記化合物を必要とするヒト患者に経口投与するためのビル、錠剤またはカプセルの形態である請求項17記載の治療組成物。

20. 前記組成物が前記化合物を必要とするヒト患者に経口投与するための液体の形態である請求項17記載の治療組成物。

21. 前記ヒト患者の胃において前記組成物を、前記ヒト患者の小腸に前記組成物が崩壊せずに達しうるために充分な時間、胃酸から保護しうる物質で同組成物を被覆する請求項17記載の治療組成物。

22. 前記組成物が前記化合物を必要とするヒト患者的皮膚に塗布するためのクリーム、ゲル、スプ

特開平2-289599(3)

レーまたは軟膏の形態である請求項17記載の治療組成物。

23. 前記組成物が前記化合物を必要とするヒト患者に滴剤またはスプレーとして鼻腔内投与される液体の形態である請求項17記載の治療組成物。

24. 前記組成物が前記化合物を必要とするヒト患者に静脈内、皮下、非経口的または腹腔内投与するための液体の形態である請求項17記載の治療組成物。

25. 前記組成物が前記化合物を必要とするヒト患者に筋肉内投与するための生分解可能な接続放出性組成物の形態である請求項17記載の治療組成物。

3. 【発明の詳細な説明】

本発明は治療用ペプチドに関する。

天然に生成する14アミノ酸を含むソマトスタンより少ないアミノ酸を含む同族体を含めて、成長ホルモン(GH)放出抑制活性を有する多くのソマトスタン同族体が文献に発表されている。例えば、コイ(Coy)等の米国特許第4,485,101号(ここに参考文献として関係する)はN-末端

アセチル基、C-末端NH₂、6位置のD-Trp及び4-位置のp-C₆-Pheを有するデカペプチドを開示している(この場合、配位が記載されていないならば、L異性体が意図される)。

一般に、本発明は式:



(式中、各A₁とA₂は独立的にH、C₁₋₁₂アルキル、C₇₋₁₀フェニルアルキル、R₁CO(R₁はC₁₋₂₀アルキル、C₃₋₂₀アルケニル、C₃₋₂₀アルキニル、フェニル、ナフチル、またはC₇₋₁₀フェニルアルキルである)、またはR₂OCO(R₂はC₁₋₁₀アルキルまたはC₇₋₁₀フェニルアルキルである)である、但しA₁またはA₂の一方がR₁COまたはR₂OCOであるならば、他方はHでなければならない; A₃はCH₂-A₆(A₆はベンタフルオロフェニル、ナフチル、ビリジル、フェニル、またはo-、m-、好ましくはp-置換フェニル(置換基はハロゲン、NH₂、

NO₂、OHまたはC₁₋₃アルキルである)である; (I)はチロシンがフェニル環の3または5位置においてヨウ素化されていることを示す; A₅はThr、Ser、Phe、Val、α-アミノ酪酸、またはIleである、但しA₃がフェニル、A₁がH、A₂がHである場合には、A₅はValである)によって示されるオクタペプチドまたはその薬剤学的に受容される塩を特徴とする。

上記式において、A₃が結合する炭素原子における分子の配置は、A₃が置換基であるアミノ酸残基がD-またはL-配置をとりうることを示すために、記載しない。上記式において、2つのCysの間に示す結合は環化の存在を示すものである; 本発明の化合物の全てにおいて、このような環化が存在するが、Cys-Cys結合線は便宜上省略する。3または5位置とは、チロシンの-OH基に対してオルト位置にある炭素原子を意味する。

本発明の好ましい化合物は

D-β-Nal-Cys-Tyr(I)-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH₂ ([I]-BIM-23014Cとも呼ばれる):

D-Phe-Cys-Tyr(I)-D-Trp-Lys-α-アミノ酪酸-Cys-Thr-NH₂:

ベンタフルオロ-D-Phe-Cys-Tyr(I)-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH₂:

N-Ac-D-β-Nal-Cys-Tyr(I)-D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH₂:

D-β-Nal-Cys-Tyr(I)-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH₂:

D-Phe-Cys-Tyr(I)-D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH₂:

D-β-Nal-Cys-Tyr(I)-D-Trp-Lys-α-アミノ酪酸-Cys-Thr-NH₂:

D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr(I)-D-Trp-Lys-α-アミノ酪酸-Cys-Thr-NH₂; 及び

アセチル-D-p-Cl-Phe-Cys-Tyr(I)-D-Trp-Lys-α-アミノ酪酸-Cys-Thr-NH₂である。

他の好ましい実施態様では、治療化合物の治療有効量を薬剤学的に受容されるキャリヤー物質

特開平2-289599(4)

(治療化合物と共にミセルを形成しうる、例えば炭酸マグネシウム、ラクトースまたはリン脂質)と混合する。最も好ましいキャリヤー物質はマンニトールである。このような組成物の例はヒト患者への経口投与用のビル、錠剤、カプセルまたは液体、化合物を必要とするヒト患者の皮膚に塗布するための拡散可能なクリーム、ゲル、ローションまたは軟膏、滴剤またはスプレーとして臍腔に投与可能な液体、または静脈内、非経口的、皮下もしくは腹腔内に投与可能な液体を含む。ビル、錠剤またはカプセルは、組成物が崩壊せずに患者の小腸に達するために充分な時間患者の胃中で胃酸から組成物を保護しうる物質によって被覆することができる。治療組成物は例えばバモ酸のような親油性塩と結合したオイルエマルジョンまたは分散液として投与することもできる。治療組成物は筋肉内投与用の生分解可能な持続放出性組成物として投与することもできる。最大効力のためには、零次放出が望ましい。零次放出は移植可能なポンプまたは外部ポンプ(例えば、インフ

セッド(Infusaid)TMポンプ)を用いて治療組成物を投与することによって得られる。

他の態様では、本発明はアミノ酸位置3にチロシン残基を有し、このチロシンはその3または5炭素位置にヨウ素原子を含む、ソマトスタチンの生物学的活性を有するオクタペプチドを特徴とする。

本発明の化合物は主としてGHの分泌を抑制し、これより軽度にインシュリン及びグルカゴンの分泌を抑制する。さらに、芳香族親油性N-末端部は長時間持続性インビポ活性を提供しうる。第三アミノ酸にヨウ素を加えることはソマトスタチンオクタペプチド同族体の代謝安定性を高める。従って、本発明の同族体は長時間作用性GH抑制剤である。

本発明の他の特徴と利点は本発明の好ましい実施態様の下記の説明から及び特許請求の範囲から明らかになると思われる。

好ましい実施態様の説明オクタペプチドの構造

(hydrohalic acid)(例、塩酸)、硫酸またはリン酸のような無機酸との塩である。

オクタペプチドの合成

本発明のオクタペプチドの合成の例を下記に述べる。一般に、オクタペプチドを合成し、次に位置3にヨウ素化チロシンを形成するための幾つかの方法のいずれかによってヨウ素化する。

1種類のオクタペプチドの合成は次の通りである。本発明の他のオクタペプチドとソマトスタチン様化合物は次の合成方法を当業者の能力の範囲内で適当に変更することによって、製造することができる。

D-β-ナフチルアラニン-Cys-Tyr
(I)-D-Trp-Zys-Val-Cys-Thr-NH₂調製の第1工程は、次のような、中間体t-ブチルオキシカルボニル-D-β-ナフチルアラニン-S-メチルベンジル-Cys-Tys-D-Trp-N^ε-ベンジルオキシカルボニル-Zys-Val-S-メチルベンジル-Cys-Tyr-D-Trp-N^ε-ベンジルオキシカルボニル-

本発明の化合物は上記の発明の概要に記載した一般式を有する。これらは全て、位置3に3-または5-ヨード-チロシン；位置4にD-Trp；及び位置6(A₅)と8(A₇)に任意の変更を行するソマトスタチンのオクタペプチド同族体である。または、これらはソマトスタチン様活性を有するポリペプチドである。位置1のD-β-ナフチルアラニン及び炭素位置3または5にヨウ素原子を有するように変更した、位置3のTyrならびに位置6のValが特に活性と安定性を高める変更であることが判明した。

薬剤学的に受容される塩または錯体としてこれらの化合物を提供することもできる。好ましい塩または錯体の例は、例えば酢酸、乳酸、マレイン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、安息香酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸またはバモ酸のような薬剤学的に受容される有機酸ならびにタシニン酸またはカルボキシメチルセルロースのようなポリマー酸との塩または錯体、及び例えばハロゲン化水素酸

特開平2-289599(5)

Zys - Val - S - メチルベンジル - Cys - O - ベンジル - Thr - ベンズヒドリルアミン樹脂の調製であった。

クロリドイオン形のベンズヒドリルアミン・ポリスチレン樹脂〔ベガバイオケミカルス社 (Vega Biochemicals, Inc.)〕を次の反応サイクルを実施するようにプログラムしたベックマン (Beckman) 990B ベブチド合成装置の反応器に装入した：(a) 塩化メチレン；(b) 塩化メチレン中 33% トリフルオロ酢酸 (1 分間と 25 分間の各々に対して 2 回)；(c) 塩化メチレン；(d) エタノール；(e) 塩化メチレン；(f) クロロホルム中 10% トリエチルアミン。

中和した樹脂を塩化メチレン中で Boc - O - ベンジル - スレオニン及びジイソプロピルカルボジイミド (各 1 モル) と共に 1 時間攪拌し、生成したアミノ酸樹脂を次に上記洗浄プログラムの工程 (a)～(g) に通して循環させた。次のアミノ酸 (1.5 mmol) を次に連続的に同じ方法によって結合させた；Boc - S - メチルベンジル - Cys.

(15～20 μ M) のカラム (2.5 × 50 cm) に供給した。

カラムを水中 0.1% トリフルオロ酢酸中のアセトニトリル 10～50% の線状傾斜で溶離した。分画を薄層クロマトグラフィーと分析用高性能液体クロマトグラフィーとによって調べて、最大純度が得られるようにブールし、任意に例えば酢酸塩またはリン酸塩のような、種々な塩も調製した。この溶液の水からの凍結乾燥をくり返して、生成物 170 mg を白色のふわふわした粉末として得た。

生成物は HPLC と TLC によって物質であることが判明した。酸加水分解物のアミノ酸分析はオクタペプチドの組成を確認した。次にオクタペプチドを次のようにヨウ素化した。

オクタペプチドのヨウ素化

下記の方法は位置 3 にアミノ酸チロシンを含む上記ソマトスタチン同族体のヨウ素化に用いることのできる方法の例である。例えば、ヨウ素化は (a) クロラミン - T / NaI；(b) ラクトベルオキシダーゼ - グルコースオキシダーゼ (L P - G O) / NaI；(c) ラクトベルオキシダーゼ・

Boc - Val, Boc - Ne - ベンジルオキシカルボニル - リシン, Boc - D - Trp, Boc - Tyr, Boc - S - メチルベンジル - Cys, Boc - D - β - ナフチルアラニン。

樹脂を洗浄し、乾燥させ、次にアニソール (4 ml) 及び無水フッ化水素 (36 ml) と 0°C において混合し、45 分間混合した (チオアニソール、トリフルオロ酢酸及びトリフルオロメタンスルホン酸を 1 : 90 : 9 の比で 6 時間用いることができる)。過剰なフッ化水素を乾燥空気流下で迅速に蒸発させ、沈殿した遊離ペプチドをエーテルで洗浄した。次に粗ペプチドを 90% 酢酸 800 ml に溶解し、これに永久的な褐色が生ずるまでメタノール中の I₂ を加えた。この溶液を次に 1 時間攪拌してから、溶液を減圧下で除去した。生成した油状物を少量の 50% 酢酸に溶解し、セファデックス G - 25 カラム (2.5 × 100 mm) にかけて溶離させた。UV 吸収と薄層クロマトグラフィーによって主要成分を含む分画をブールし、蒸発させて少量にし、ホワットマン (Whatman) LRP - 1 オクタデシルシラン

H₂O₂ (L P - H₂O₂) / NaI；(d) エンチモビーズ (Enzymobeads) (固定 L P - G O) / NaI [バイオ - ラド ラボラトリーズ (Bio-Rad Laboratories) から購入]；(e) ヨードビーズ (Iodobeads) (固定クロラミン - T) NaI [ピアスケミカルカンパニー (Pierce Chemical Company) から購入]；(f) ヨードゲン (Iodogen) / NaI；(g) ヨウ素 / KI；及び (h) 一塩化ヨウ素を用いて実施される。

ヨウ素化後、ヨウ素化生成物を例えば HPLC によって精製して、チロシンのニヨウ素生成物及び未反応出発物質を目的のヨウ素化オクタペプチドから分離する。

オクタペプチド BIM - 23014 C のクロラミン - T / NaI ヨウ素化を示す特別な例を下記に述べる。

BIM - 23014 C (0.22 mmol) 250 mg を 500 ml エーレンマイヤーフラスコに入れ、0.05 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.4) 中のヨウ化カリウム 87.3 ml (87.3 mg, 0.44 mmol) を加えた。0.05 M リン酸塩

特開平2-289599(6)

(pH7.4) 160mlをさらに反応器に加え、全てのペプチドが溶解するまで搅拌した。リン酸緩衝液(pH7.4)に溶解したクロラミン・T 150ml (0.17mol)を反応器に加え、逆続的に3分間旋回させた。0.014Mチオ硫酸ナトリウム溶液20mlを加えることによって反応を停止させた。最後に、氷酢酸1.5mlを加え、溶液を沪過した。

精製のために溶液(～250ml)を分取HPLCカラムに注入し、次のような傾斜法で溶離させた。HPLC機器はセブテク(Septech)800STであり、カラムはヴァイダク(Vydac)15～20μC₁₈カラムであった。移動相はA (0.05M NH₄oAc, pH4.5)；とB [0.05M NH₄oAc, pH4.5とCH₃CN (1:1の比)]であり、傾斜は45分間にわたって30%Bから75%Bまでに構成し、次に75%B、10分間であり、流速度は約30ml/分であった。進行は228nmのλを用いてフォローした。6分画を回収し、HPLCによってオクタペプチド含量に関して分析した。目的のオクタペプチドを主として含む分画と一緒にして、高真空下

において回転蒸発によって低圧(～80ml)になるまで蒸発させた。

生成した液体を前記のような条件を用いて、最終精製のために分取HPLCカラムに再び負荷させた。6分画を回収し、HPLCによって含量を分析した。1分画がオクタペプチドを含み、これを回転蒸発によって約100mlに濃縮し、500mlブクナーフラスコ(Buchner flask)に移し、疎結し、24時間凍結乾燥した。サンプルをH₂O 50mlに再溶解し、再び48時間凍結乾燥した。ふわふわした白色粉末である最終生成物(190mg)をラベル貼布サンプル保存びんに入れ、栓をし、-20℃において保存した。生成物は(I) - BIM - 28014Cである。

(I) - BIM - 28014C 1.2mgを生理的食塩水(saline) 1.0mlに溶解し、HPLCによって純度を分析した(移動相は0.05M NH₄oAc (pH4.6)とCH₃CN (6:4の比))であり、流速度は1.0ml/分であり、進行は5μC₁₈ヌクレオシリ(Nucleosil)カラム上で228nmのλによっ

てフォローした)。3重反復5μl注入を実施し、主要ピークの平均純度を98.8%と算出した。6.8min.の主要不純物(1.2%)は非ヨウ素化BIM - 28014であることが判明した。

式: ベンタフルオロ-D-Phe-Cys-Tyr
(I) - D-Trp-Cys-Thr-NH₂, D-Phe-Cys-Tyr (I) - D-Trp-Lys-α-アミノ酪酸-Cys-Thr-NH₂, N-Ac-D-β-Nal-Cys-Tyr (I) - D-Trp-Lys-Val-Cys-Thr-NH₂, D-β-Nal-Cys-Tyr (I) - D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH₂, D-Phe-Cys-Tyr (I) - D-Trp-Lys-Val-Cys-β-Nal-NH₂; D-β-Nal-Cys-Tyr (I) - D-Trp-Lys-α-アミノ酪酸-Cys-Thr-NH₂; D-p-C₁₂-Phe-Cys-Tyr (I) - D-Trp-Lys-α-アミノ酪酸-Cys-Thr-NH₂; 及び炭素位置3または5におけるチロシンにヨウ素置換基を有するアセチル-D-p-C₁₂-Phe-Cys-Tyr

(I) - D-Trp-Lys-α-アミノ酪酸-Cys-Thr-NH₂を行する本発明のオクタペプチド類を上記方法と同様な方法に従って製造した。

用途

哺乳動物(特にヒト)に投与(例えば、経口的、局所的、静脈内、持続放出性生分解可能な形態での非経口的、鼻腔内投与または坐薬として)した場合に、これらの化合物はGH放出の抑制に有効であり、これより軽度にはインシュリン、グルカゴンの分泌及び肝外泌を抑制するのに有効であり、また中枢神経系に治療的に影響を及ぼすのに有効である。

これらの化合物は哺乳動物(例えば、ヒト)にソマトスタチンに用いられる用量で、またはこれらの方が効力が大きいために、この用量より少ない量で投与することができる。本発明の化合物は癌、特に成長ホルモン依存性癌(例えば骨、軟骨、肺臓(内分泌、外分泌)、前立腺または胸部癌)の治療に、末梢巨大症的分泌過多もしくはこれに関連した分泌過多内分泌状態、または緊急患者及

特開平2-289599(7)

び肺炎もしくは下痢を罹患した患者における出血性膀胱炎の治療に用いることができる。これらの化合物は糖尿病の治療及び肝硬変または肝炎に罹患した患者の肝臓を保護するために用いることができる。これらの化合物はある一定のアヘン剤レセプタに特に作用することによって痛みを和らげる鎮痛薬としてまた膀胱治療用の腎細胞保護性化合物として、アルツハイマー病の治療にも用いることができる。これらの化合物はある種のキノコ中毒の治療にも用いることができる。

これらの化合物は糖尿病性網膜症の治療にも用いられる。これらの化合物の抗癌活性は例えば表皮成長因子のような癌関連性成長因子にこれらの化合物が拮抗しうることに関係する。

内分泌反応の抑制の他に、これらの化合物はオート/パラミン (auto/paramine) 成長因子の放出抑制するまたはこれらの因子の効果を弱めることによって、抗増殖剤として作用しうる。

これらの化合物は哺乳動物（例えばヒト）に 0.01~50mg/kg/日、好ましくは 0.1~5mg/

kg/日の用量で投与することができる。

他の実施態様も特許請求の範囲に含まれる。

代理人弁理士湯浅恭三
(外4名)

第1頁の続き

⑤Int. Cl. ⁵	識別記号	府内整理番号
A 61 K 37/43	ACL ACS ADP ADQ ADU AEE	8615-4C

// C 07 K 99:60

特開平2-289599 (8)

手 説 补 正 書

平成 2 年 5 月 17 日

特許庁長官 吉 田 文 駿

通

1. 事件の表示
平成 2 年特許第 65511 号

2. 発明の名称
オクタベブチド

3. 补正をするもの
事件との関係 特許出願人
住所
名称 バイオメジャー・インコーポレーテッド

4. 代理人
住所 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号
新大手町ビル 206 区
電話 270-6641-6
氏名 (2770) 弁理士 清 浩

5. 补正の対象
出願人の代表者名を記載した証書
委任状及訳文
タイプ印書により添書した委細書

6. 补正の内容
別紙の通り (尚、明細書内容には変更なし)

特許庁
2. 5. 18
正 品